

УДК 613.6.027:616-092.4:612.017

ІМУНОТОКСИЧНА ДІЯ ФОРМАЛЬДЕГІДУ ПРИ ІНГАЛЯЦІЙНОМУ ЗАТРУЄННІ МОРСЬКИХ СВИНОК

Зазуляк Т. С.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

В експерименті з субхронічного інгаляційного затруєння морських свинок формальдегідом на рівнях, близьких до значення ГДК у повітрі робочої зони ($0,150 \pm 0,004$ мг/м³ та $0,530 \pm 0,006$ мг/м³), виявлено негативний вплив речовини на імунну систему дослідних тварин. При цьому встановлено, що формальдегід може порушувати діяльність як клітинної, так і гуморальної ланок імунітету й спричиняти імуносупресивний ефект на організм, що проявляється достовірним зниженням у сироватці крові популяції Т-лімфоцитів та В-лімфоцитів, а також імуноглобулінів класу А та G.

Ключові слова: формальдегід, повітря робочої зони, допустимий рівень, імуносупресивна дія

Вступ

Функціонування значної частини сучасних технологічних процесів та виробництв супроводжується виділенням токсичної хімічної сполуки — формальдегіду. Речовина при цьому є одним із вихідних компонентів синтезу чи побічним продуктом термохімічних реакцій [1, 2]. Активними забруднювачами довкілля формальдегідом є підприємства з виробництва деревинно-волокнистих плит, полімерної сировини, лакофарбової продукції, шкіри та фармацевтичних препаратів.

З метою профілактики та відвернення шкідливого впливу формальдегіду на організм працюючих у різних країнах світу на законодавчому рівні встановлені гігієнічні регламенти допустимого вмісту цієї речовини в повітрі робочої зони. У Росії це «предельно допустимая концентрация» (ПДК), що дорівнює $0,5$ мг/м³; у США (ACGIH) — TLV-STEL (Threshold limit value — Short-term exposure limit), що дорівнює $0,37$ мг/м³ та TLV-TWA (Threshold limit value — Time weighted average), що дорівнює $2,5$ мг/м³ (Об'єднане Королівство), в Україні — гранично допустима концентрація (ГДК), що дорівнює $0,5$ мг/м³ (речовина II класу небезпеки, чинить алергенну та гостронаправлену дію). Однак у науковій літературі є дані, які вказують на негативну інгаляційну дію формальдегіду на імунну систему людини на достатньо низьких рівнях, яка призводить до послаблення імунітету [3–7]. Останнє може бути передумовою для розвитку злоякісних новоутворень в організмі [8–10]. Нещодавно Міжнародним агентством із вивчення раку (IARC) формальдегід класифіковано як речовину, канцерогенну для людини (група 1), здатну викликати рак носоглотки при вдиханні [11, 12]. Канцерогенна небезпека формальдегіду юри-

дично визнана законодавством України. Формальдегід входить до «Переліку речовин, продуктів, виробничих процесів, побутових та природних факторів, канцерогенних для людини» як сполука з вірогідною канцерогенністю (група 2) при надходженні в організм інгаляційним шляхом [13, 14].

Мета роботи — дослідження інгаляційного впливу формальдегіду на імунну систему морських свинок на рівнях, близьких до гранично допустимої концентрації в повітрі робочої зони.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили на морських свинках-альбіносах. Об'єктами дослідження були імунологічні показники організму тварин. Під час експерименту тварин розподілили на три групи: контрольну (К) і дві дослідні (Д1 та Д2), та проводили інгаляційне затруєння формальдегідом у різних концентраціях. Для цього тварин групи Д1 помістили в камеру з концентрацією формальдегіду $0,150 \pm 0,004$ мг/м³, тварин групи Д2 — з концентрацією $0,530 \pm 0,006$ мг/м³, тварин контрольної групи — у камеру, де рівень формальдегіду був нижче чутливості методу визначення (до $0,01$ мг/м³). Кількість особин у кожній групі — 10, об'єм камер — 200 дм³, тривалість експозиції — 30 діб по 6 год щоденно.

Оцінку імунного статусу організму тварин проводили за показниками клітинної та гуморальної ланки набутого імунітету. При цьому досліджували популяції та субпопуляції імунокомпетентних клітин: Т-В-О-лімфоцитів, Т-активних лімфоцитів, Т-хелперів, Т-супресорів (Т-акт., Т-х., Т-супр.) методом розеткоутворення з еритроцитами. Стан гуморального імунітету вивчали за вмістом імуно-

Таблиця

Чисельність імунокомпетентних клітин крові морських свинок при затруєнні формальдегідом у концентраціях 0,15 мг/м³ (Д1) та 0,53 мг/м³ (Д2)

Показник	Виміряні величини, М ± m		
	К	Д1	Д2
Т-лімфоцити, %	48,67 ± 1,00	39,14 ± 1,07*	37,30 ± 1,20*
Т-лімфоцити, Г/л	2,22 ± 0,12	2,14 ± 0,16	2,22 ± 0,16
В-лімфоцити, %	22,83 ± 1,26	18,14 ± 0,81*	17,00 ± 0,84*
В-лімфоцити, Г/л	1,05 ± 0,13	0,990 ± 0,085	1,03 ± 0,11
О-лімфоцити, %	28,50 ± 1,26	42,71 ± 1,56*	43,11 ± 1,20*
О-лімфоцити, Г/л	1,32 ± 0,14	2,34 ± 0,22*	2,18 ± 0,09*
Т-акт., %	28,83 ± 1,61	19,14 ± 1,20*	18,20 ± 1,22*
Т-акт., Г/л	0,64 ± 0,04	0,42 ± 0,04*	0,40 ± 0,03*
Т-х., %	34,67 ± 1,41	25,71 ± 1,10*	23,80 ± 1,16*
Т-х., Г/л	0,77 ± 0,06	0,55 ± 0,05*	0,56 ± 0,05*
Т-супр., %	14,00 ± 1,97	13,43 ± 1,57	13,76 ± 1,80
Т-супр., Г/л	0,31 ± 0,04	0,29 ± 0,10	0,30 ± 0,08

Примітка. * $p < 0,05$ порівняно з контролем.

глобулінів (IgA, IgM, IgG) методом радіальної імунодифузії в гелі за Манчіні та циркулюючих імуних комплексів (ЦІК) шляхом преципітації високомолекулярним поліетиленгліколем [15–18].

Результати дослідження та їх обговорення

При дослідженні інгаляційного впливу формальдегіду в концентрації $0,150 \pm 0,004$ мг/м³ та $0,530 \pm 0,006$ мг/м³ на імунокомпетентні клітини крові морських свинок встановлено достовірні зміни чисельності основних популяцій Т і В-лімфоцитів (відносних значень), а також відносних та абсолютних значень «нульових клітин» (таблиця).

У популяції Т-лімфоцитів у дослідних групах достовірно змінилися порівняно з контролем кількості клітин із високою функціональною та, зокрема, хелперною активністю – Т-активні лімфоцити, Т-хелпери. Впливу формальдегіду на Т-лімфоцити з супресорною активністю не виявлено.

Характер змін у популяціях імунокомпетентних клітин крові дослідних тварин показано на рисунку 1. Як видно з рисунку 1, під впливом формальдегіду в організмі тварин відбувається супресія Т-клітинної ланки імунітету, при якій спостерігається пригнічення, зокрема, хелперної активності лімфоцитів. Додатковим доказом впливу формальдегіду на клітинну ланку набутого імунітету морських свинок є збільшення кількості О-лімфоцитів, так як у більшості випадків зміни рівнів нульових клітин визначаються Т-лімфоцитами – збільшення кількості нульових клітин відбувається паралельно зниженню числа Т-лімфоцитів. Окрім того, зменшувалася

кількість В-лімфоцитів, основна функція яких полягає в проліферації, рості та трансформації в плазматичні клітини, які здійснюють синтез антитіл, що відповідають за гуморальний імунітет організму [19, 20].

При дослідженні гуморальної ланки імунітету тварин було виявлено зниження синтезу в сироватці крові IgA та в більшій мірі – IgG, що додатково підтверджує можливість розвитку імунодефіциту в результаті інгаляційного впливу формальдегіду (рис. 2). Як видно з рисунку 2, достовірний ріст ЦІК указує на розвиток запальної реакції в організмі тварин, яка може бути пов'язана з пошкодженням епітелію дихальних шляхів морських свинок [7].

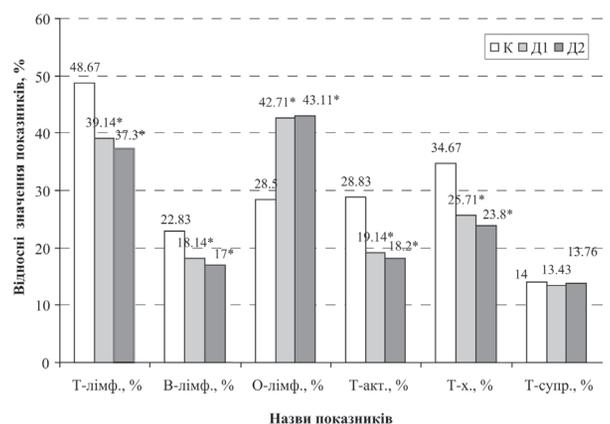


Рис. 1. Характер змін чисельності імунокомпетентних клітин крові морських свинок при затруєнні формальдегідом у концентраціях 0,15 мг/м³ (Д1) та 0,53 мг/м³ (Д2).

Примітка. * $p < 0,05$ порівняно з контролем.

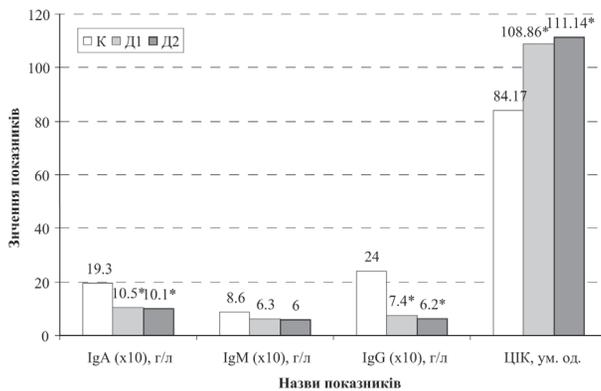


Рис. 2. Зміни показників гуморального імунітету морських свинок при інгаляційному затруєнні формальдегідом у концентраціях $0,150 \pm 0,004 \text{ мг/м}^3$ та $0,530 \pm 0,006 \text{ мг/м}^3$, $M \pm t$

Примітка. * $p < 0,05$ порівняно з контролем.

На сучасному етапі вивчення протипухлинного імунітету вважається, що в протипухлинному захисті беруть участь Т-лімфоцити та НК-клітини (природні клітини-кілери, що беруть активну участь у знищенні клітин, в яких знижена експресія молекул гістосумісності HLA (Human leucocyte antigens) першого класу [19–21]. У ході дослідження ми отримали достовірні дані щодо зниження в сироватці крові рівнів Т-хелперів, які належать до Т-лімфоцитів і активують Т-кіллери, В-лімфоцити та НК-клітини, презентуючи їм фрагменти чужо-

рідного антигена, та стимулюючи їхню проліферацію. Зниження рівня Т-хелперів може призводити до порушення формування адекватного протипухлинного захисту організму в цілому, а не лише локально на слизових оболонках порожнини носа. Окрім того, супресія Т-лімфоцитарної ланки, що проявилася зниженими рівнями Т-хелперів, та супресія В-лімфоцитів може викликати порушення імунної відповіді на вірусні та бактеріальні агенти й впливати на формування аутоімунних реакцій.

Висновки

Інгаляційне затруєння морських свинок формальдегідом на рівні, нижчому від ГДК речовини в повітрі робочої зони в декілька разів та близькому до величини гігієнічного нормативу (відповідно $0,150 \pm 0,004 \text{ мг/м}^3$ та $0,530 \pm 0,006 \text{ мг/м}^3$), чинить імунотоксичну дію на клітинну та гуморальну ланки імунітету тварин. Дія формальдегіду при цьому носить імуносупресивний характер, і проявляється достовірним зниженням у сироватці крові популяцій Т-лімфоцитів та В-лімфоцитів, а також імуноглобулінів класу А та G. Це говорить про необхідність перегляду значення гігієнічного нормативу допустимого вмісту формальдегіду в повітрі робочої зони із врахуванням імуносупресивної та канцерогенної дії речовини, а також проведення діагностики прихованих форм інтоксикації в робітників, які професійно контактують з формальдегідом.

Література

1. Калинин Б. Ю. Токсикология и санитарная химия летучих продуктов термической, термоокислительной и механодеструкции пластмасс / Б. Ю. Калинин.– М. : НИИТЭХИМ, 1988.– 59 с.
2. Вредные вещества в промышленности: Справочник / Под общей редакцией Н. В. Лазарева, Э. Н. Левиной. Т. 1.– Л. : Химия, 1976.– 526 с.
3. Liteplo R. G. Inhaled formaldehyde: exposure estimation, hazard characterization, and exposure-response analysis / R. G. Liteplo, M. E. Meek // Journal of toxicology and Environmental health.– 2003.– V. 6, № 1.– P. 85–114.
4. Дуева Л. А. Гигиенические и иммунологические аспекты воздействия формальдегида и древесной пыли в мебельном производстве / Л. А. Дуева, И. А. Авдеева, Л. С. Родман // Медицина труда и промышленная экология.– 1996.– № 11.– С. 13–14.
5. Вплив формальдегіду на імунну систему морських свинок / Б. П. Кузьмінов, Ю. Г. Брейдак, Т. С. Зазуляк [та ін.] // Сучасні проблеми токсикології.– 2008.– № 2.– С. 17–19.

6. Influence of low dose formaldehyde on clinical indices of Guinea pig's organisms / B. Kuzminov, Y. Breydak, T. Zazulyak [et al.] // Annales universitatis Mariae Curie-Sklodowska.– Lublin–Polonia.– 2009.– V. XXII, № 3, 10.– P. 53–56.
7. Субхронічний інгаляційний вплив формальдегіду на стан дихальних шляхів та імунну систему морських свинок / Б. П. Кузьмінов, Ю. В. Бісярін, Ю. Б. Кузьмінов [та ін.] // Медичні перспективи.– 2010.– № 4, Т. XV.– С. 114–118.
8. Immunotoxic effects of chemicals: A matrix for occupational and environmental epidemiological studies / A. S. Costantini, V. Bolejack, L. Miligi [et al.] // American Journal of Industrial Medicine.– 2006.– V. 49 (12).– P. 1046–1055.
9. Mortality from lymphohematopoietic malignancies among workers in formaldehyde industries / M. Hauptmann, J. H. Lubin, P. A. Stewart [et al.] // Journal of the National Cancer Inst.– 2003.– V. 95 (21).– P. 1615–1623.
10. White Blood Cell Count as an indicator of Formaldehyde Exposure / H.-W. Kuo, G.-J. Jian, C.-L. Chen, C.-S. Liu and J.-S. Lai // Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology.– V. 59, № 2.– P. 261–267.

11. Meeting report: summary of IARC monographs on formaldehyde, 2-butoxyethanol, and 1-tert-butoxy-2-propanol / V. J. Cogliano, Y. Grosse, R. A. Baan, K. Straif, M. B. Secretan, El Ghissassi F (Working Group for Volume 88) // Environ Health Perspect.– 2005.– Sep: 113 (9).– P. 1205–1208.

12. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: A Review of Human Carcinogens: Chemical Agents and Related Occupations.– Lyon : France, 2006.– Volume 88.– 497 p.

13. Черниченко І. О. До проблеми оцінки канцерогенного ризику хімічних забруднень повітряного середовища виробничих приміщень / І. О. Черниченко, О. М. Литвиченко // Гігієна населених місць.– 2010.– № 55.– С. 139–145.

14. Перелік речовин, продуктів, виробничих процесів, побутових та природних факторів, канцерогенних для людини / Офіційний вісник України, № 6. ст. 334.– К.: Мін. юст. України, 2006.– 148 с. (Нормативно-директивні документи МОЗ України. Наказ від 13.01.2006 р. № 7).

15. Меньшиков В. В / Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / В. В. Меньшиков,

Л. Н. Делекторская, Р. П. Золотницкая.– М. : Медицина, 1987.– 368 с.

16. Порушення імунного статусу організму людини за дії хімічних чинників та методи їх визначення: метод. рекомендації / укл.: І. М. Трахтенберг, Н. М. Дмитруха, О. С. Моложава [та ін.]– К., 2007.– 48 с.

17. Руководство по иммунологическим методам в гигиенических исследованиях / Федосеева В. Н., Порядин Г. В., Ковальчук Л. В. [и др.]– М. : Промедэк, 1993.– 320 с.

18. Логинский В. Е. Количественное определение циркулирующих иммунных комплексов у гематологических и онкологических больных / В. Е. Логинский, Т. Г. Фецич, Л. С. Захарчук // Лабораторное дело. – 1983.– № 3.– С. 16–19.

19. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Н. Дранник.– Одесса : АстроПринт, 1999.– 603 с.

20. Руководство по иммунофармакологии / Под ред. М. М. Дейла, Дж. К. Формена; пер. с англ. О. Г. Яновского под. ред. Б. С. Утешева.– М. : Медицина, 1998.– 332 с.

21. Петров Р. В. Иммунология / Р. В. Петров.– М.: Медицина, 1987.– 414 с.

Зазуляк Т. С.

ИММУНОТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ФОРМАЛЬДЕГИДА ПРИ ИНГАЛЯЦИОННОЙ ЗАТРАВКЕ МОРСКИХ СВИНОК

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

В эксперименте по субхронической ингаляционной затравке морских свинок формальдегидом на уровнях, близких к значению ПДК в воздухе рабочей зоны ($0,150 \pm 0,004$ мг/м³ и $0,530 \pm 0,006$ мг/м³), выявлено негативное влияние вещества на иммунную систему опытных животных. При этом установлено, что формальдегид может нарушать деятельность как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета и вызывать иммуносупрессионный эффект на организм, что проявляется достоверным снижением в сыворотке крови популяций Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов, а также иммуноглобулинов класса А и G.

Ключевые слова: формальдегид, воздух рабочей зоны, допустимый уровень, иммуносупрессионный эффект

Zazulyak T. S.

IMMUNOTOXIC EFFECTS OF FORMALDEHYDE AT INHALATION INTOXICATION OF GUINEA PIGS

Lviv National Medical University named after Danylo Halytsky

In the experiment of subchronic, inhalational intoxication of Guinea pigs by formaldehyde at the levels close to MAC in the working zone air ($0,150 \pm 0,007$ mg/m³ and $0,530 \pm 0,006$ mg/m³), the negative impact of substances on the immune system of experimental animals was revealed. It was clarified that formaldehyde may affect the activities of both cellular and humoral links of immunity and cause immunosuppressive effects on the body.

Key words: formaldehyde, working zone air, allowable level, immunosuppressive effects

Надійшла: 24.01.2012 р.

Контактна особа: Зазуляк Тетяна Степанівна, ЦНДЛ та лабораторія промислової токсикології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, буд. 69, вул. Пекарська, м. Львів, 79010. Тел./факс: (32) 260-09-06. E-mail: TetyanaZazulyak@gmail.com